

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

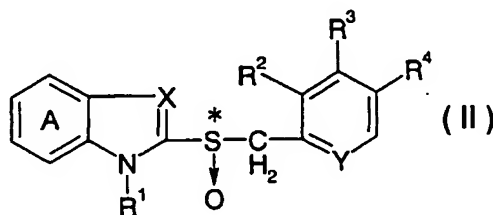
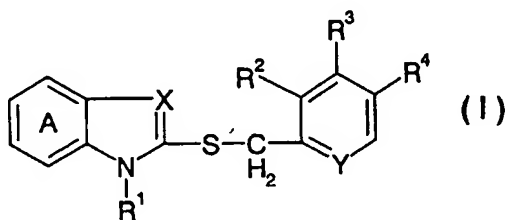
(10) 国際公開番号
WO 01/14366 A1

Best Available Copy

- (51) 国際特許分類: C07D 401/12 (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05682
- (22) 国際出願日: 2000年8月24日 (24.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/238471 1999年8月25日 (25.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川田 満 (KAWADA, Mitsuru) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町1丁目22番地の1 Hyogo (JP). 山野 徹 (YAMANO, Toru) [JP/JP]; 〒664-0899 兵庫県伊丹市大鹿4丁目73番地608号 Hyogo (JP). 田家直博 (TAYA, Naohiro) [JP/JP]; 〒665-0816 兵庫県宝塚市平井1丁目14番32号 Hyogo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE SULFOXIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 光学活性なスルホキシド誘導体の製造法



(57) Abstract: Optically active compounds represented by general formula (II) or salts thereof are prepared easily and in an extremely high enantiomeric excess and a high yield by oxidizing compounds represented by general formula (I) or salts thereof in the presence of both a substance acting as a molecular sieve and an asymmetric induction catalyst: wherein A is an optionally substituted benzene ring; R¹ is H or the like; R², R³ and R⁴ are each H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or the like; X is N or CH; Y is N or CH; and * represents an asymmetric center.

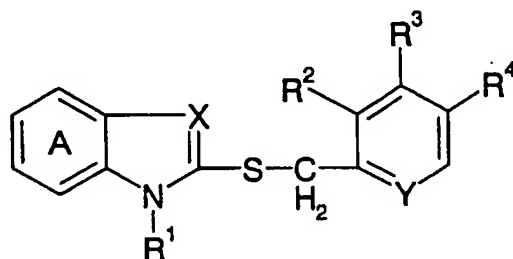
[続葉有]

WO 01/14366 A1

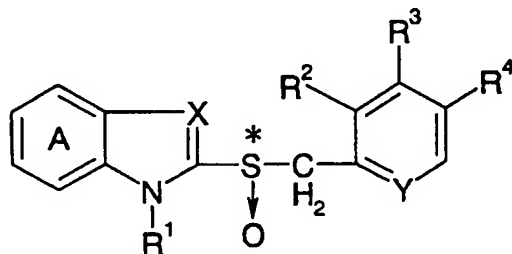


(57) 要約:

式(I)



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、 R^1 はHなど、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシなど、XはNまたはCH、YはNまたはCHを示す〕で表される化合物またはその塩を、分子篩作用を有する物質および不斉誘導触媒の存在下、酸化することにより、式(II)



〔式中、各記号は前記と同意義、*は不斉中心を示す〕で表される光学活性な化合物またはその塩を、極めて高い鏡像体過剰率かつ高収率で簡便に得る。

明 細 書

光学活性なスルホキシド誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、抗潰瘍作用を有する光学活性なスルホキシド誘導体の製造法に関する。

背景技術

10 抗潰瘍作用を有する光学活性なスルホキシド誘導体の製造法としては、例えば、有機溶媒中、キラルなチタニウム複合体および塩基の存在下、酸化剤と反応させることにより光学活性なスルホキシド化合物を得る方法（WO 96/02535、特表平10-504290号公報）、スルホキシド化合物のラセミ体を微生物を用いて立体選択的に還元して光学分割を行い光学活性
15 なスルホキシド化合物を得る方法（WO 96/17077）などが知られている。

また、テトラヘドロン（Tetrahedron）、43巻、2号、5135頁、1987年には、メチル p-トリルスルフィドを、活性化されたモレキュラーシーブ、ジクロロメタン、（+）-酒石酸ジエチル、チタニウム（IV）イソプロポキシドおよび水の存在下、クメンヒドロペルオキシドと反応させることが記載されて
20 いる。

従来の製造法では、光学純度（鏡像体過剰率）、生産性および経済性において満足の行く光学活性なスルホキシド誘導体を得られず、工業的に有利な抗潰瘍作用を有する光学活性なスルホキシド誘導体の製造法が望まれている。

25

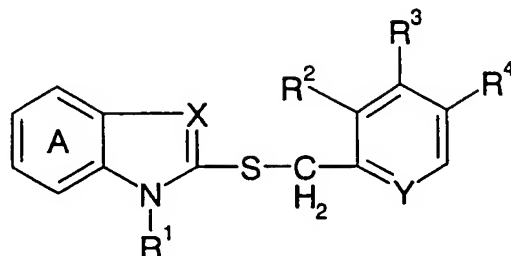
発明の開示

本発明者らは、光学活性なスルホキシド誘導体の製造法を種々検討し、分子篩作用を有する物質の存在下にスルフィド誘導体を酸化することにより、目的の光学活性なスルホキシド誘導体が、予想外に著しく向上した収率および鏡像体過剰率で得ることができ、この方法が工業的規模で十分満足できる
30

製造法であることを初めて見出し、これらの知見に基づいて鋭意研究し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

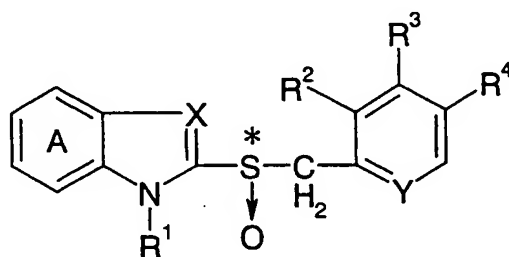
〔1〕 式 (I)



5

〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R²、R³およびR⁴は、それぞれ、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、Xは窒素原子またはCH、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と略記する〕を、分子篩作用を有する物質および不斉誘導触媒の存在下、酸化することを特徴とする式 (II)

10



15

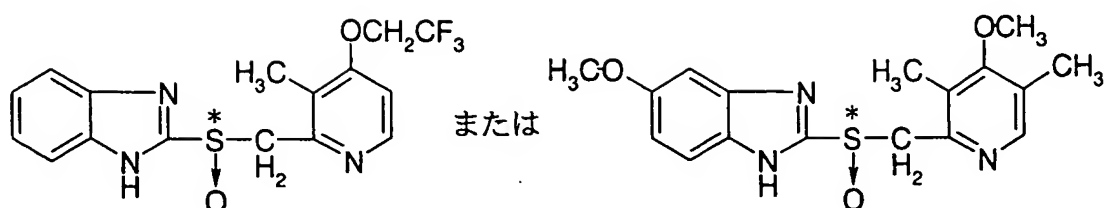
〔式中、各記号は前記と同意義、*は不斉中心を示す〕で表される光学活性な化合物またはその塩〔以下、化合物 (II) と略記する〕の製造法；

〔2〕 Xが窒素原子である前記〔1〕記載の製造法；

20

〔3〕 Yが窒素原子である前記〔1〕記載の製造法；

〔4〕 式 (II) で表される化合物が、式



で表される化合物である前記〔１〕記載の製造法；

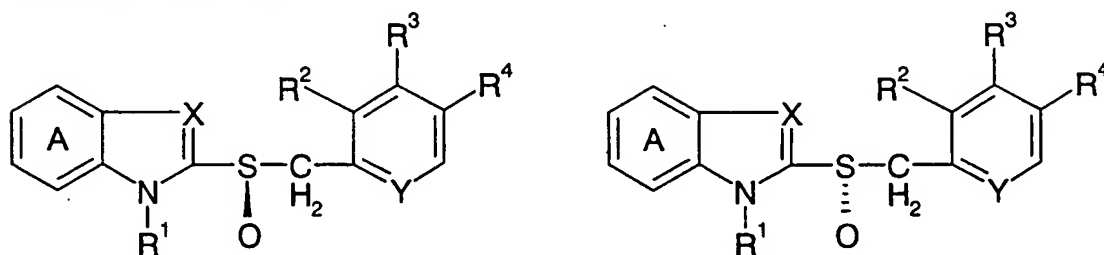
〔５〕分子篩作用を有する物質がモレキュラーシーブである前記〔１〕記載の製造法；

〔６〕不斉誘導触媒が、光学活性なジオールおよびチタニウム（Ⅳ）アルコキシドの錯体である前記〔１〕記載の製造法；

〔７〕さらに水の存在下で酸化反応を行うことを特徴とする前記〔１〕記載の製造法；

〔８〕さらに塩基の存在下で酸化反応を行うことを特徴とする前記〔１〕記載の製造法などに関する。

化合物（Ⅱ）は不斉中心となる硫黄原子を有しており、以下の二種類の光学異性体が存在する。



上記式中、環Ａで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、５ないし１０員複素環基等が１ないし３個挙げられる。置換基の数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。このうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシなど

が好ましい。

該ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアルキル」の「アルキル」としては、例えば
5 C_{1-7} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルペンチル、ヘキシル、ヘプチル等）が
挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」として
は、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エ
トキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メ
10 トキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、カル
バモイルなどが1ないし3個挙げられる。置換基の数が2個以上の場合、各
置換基は同一または異なってもよい。

該「置換基を有していてもよいアルコキシ」の「アルコキシ」としては、
例えば C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポ
15 キシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ等）などが挙げられる。該「置
換基を有していてもよいアルコキシ」の「置換基」としては、前記「置換基
を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが同個数挙げられ
る。

該「アリール」としては、例えば C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、1
20 -ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等）などが挙げ
られる。

該「アリールオキシ」としては、例えば C_{6-14} アリールオキシ（例えば、
フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）などが挙げ
られる。

25 該「アシル」としては、例えばホルミル、アルキルカルボニル、アルコキ
シカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニ
ル、アルキルスルホニルなどが挙げられる。

該「アルキルカルボニル」としては、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、ア
セチル、プロピオニル等）などが挙げられる。

30 該「アルコキシカルボニル」としては、例えば C_{1-6} アルコキシカルボニ

ル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）などが挙げられる。

該「アルキルカルバモイル」としては、 $N-C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、 $N, N-ジC_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、 $N, N-ジメチルカルバモイル$ 、 $N, N-ジエチルカルバモイル$ 等）などが挙げられる。

該「アルキルスルフィニル」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等）が挙げられる。

該「アルキルスルホニル」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等）が挙げられる。

該「アシルオキシ」としては、例えばアルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「アルキルカルボニルオキシ」としては、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ等）などが挙げられる。

該「アルコキシカルボニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）などが挙げられる。

該「アルキルカルバモイルオキシ」としては、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）などが挙げられる。

該「アルキルスルフィニルオキシ」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルフィニルオキシ（例、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシ等）が挙げられる。

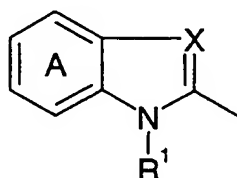
該「アルキルスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルホニルオキシ（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピ

ルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ等)が挙げられる。

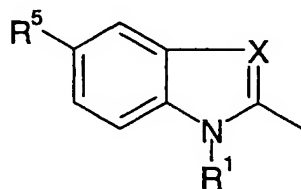
該「5ないし10員複素環基」としては、例えば、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば1~3個)を含む5ないし10員(好ましくは5または6員)複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル、1-, 3-, 4-または5-イソキノリル、1-, 2-または3-インドリルなどが挙げられる。このうち好ましくは1-, 2-または3-ピロリルなどの5または6員複素環基である。

環Aとして好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよいアルコキシおよび5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基として好ましくは、式



〔式中、 R^5 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよいアルコキシまたは5または6員複素環基、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される基である。 R^5 は好ましくは、(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、または(3) 1-, 2-または3-ピロリルである。

R^1 で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、 C_{7-16} アラルキル(例、ベンジル、フェネチルなど

の C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキル等)などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが1ないし4個挙げられる。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっている。5

R^1 で示される「アシル基」としては、例えば前記環Aの置換基として詳述した「アシル」が挙げられる。

R^1 で示される「アシルオキシ基」としては、例えば前記環Aの置換基として詳述した「アシルオキシ」が挙げられる。

10 R^1 として好ましくは水素原子である。

R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、前記環Aの置換基として詳述した「置換基を有していてもよいアルキル」が挙げられる。

15 R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、前記環Aの置換基として詳述した「置換基を有していてもよいアルコキシ」が挙げられる。

20 R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)などが挙げられる。

25 R^2 は好ましくは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノである。さらに好ましくは C_{1-3} アルキルである。

R^3 は好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシまたはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシである。さらに好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシである。

30 R^4 は好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキルである。さらに好ましくは水素原子である。

Xは好ましくは窒素原子である。

Yは好ましくは窒素原子である。

化合物 (I) の具体例としては、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール、

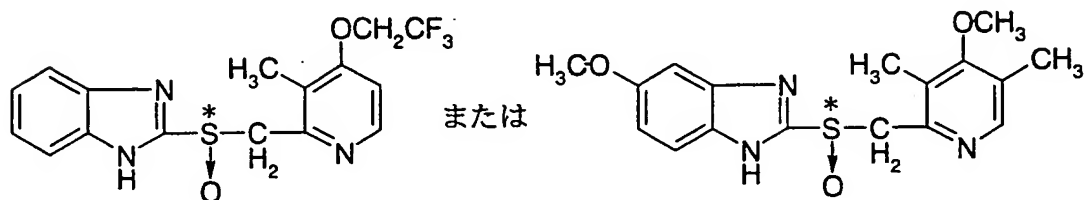
2-[[[3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル]メチル]チオ]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、

2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、

5-ジフルオロメトキシ-2-[[[3, 4-ジメトキシ-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

とりわけ2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾールが好ましい。

化合物 (I) として好ましくは、式



で表される化合物である。

20

式 (I) または式 (II) で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

25

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチ

ルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、
トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチ
レンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、
5 オルニチンなどとの塩が挙げられる。

このうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。
さらに、ナトリウム塩またはマグネシウム塩が好ましい。特に好ましくはナ
トリウム塩である。

10 化合物 (I) は、自体公知の方法により製造でき、例えば、2 - [[[3 -
メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メ
チル] チオ] - 1 H - ベンズイミダゾールまたはその塩の場合、特開昭 6 1
- 5 0 9 7 8 号公報、USP 4, 6 2 8, 0 9 8、特開平 1 0 - 1 9 5 0 6
8 号公報、WO 9 8 / 2 1 2 0 1 等に記載の方法またはこれらに準じた方法
15 により製造される。

本発明の製造法は、化合物 (I) を分子篩作用を有する物質および不斉誘導
触媒の存在下、酸化することにより化合物 (II) を得る方法である。

該「分子篩作用を有する物質」としては、適度の大きさの細孔を有するゼ
オライト、リン酸アルミニウム、無機イオン交換モンモリオナイト層間化合
20 物、活性炭などが挙げられる。このうち、適度の大きさの細孔を有するゼオ
ライトは、極性化合物の吸着作用、触媒作用、イオン交換作用などを有する
ため好ましく、具体例としては、モレキュラーシーブ（商品名）が挙げられ
る。該モレキュラーシーブは脱水剤として汎用されているものであり、モレ
25 キュラーシーブ 3 A ($K_9Na_3[(AlO_2)_{12}(SiO_2)_{12}] \cdot 27H_2O$)、モレキュラーシーブ 4 A ($Na_{12}[(AlO_2)_{12}(SiO_2)_{12}] \cdot 27H_2O$)、モレキュラーシーブ 5 A ($Ca_{4.5}Na_3[(AlO_2)_{12}] \cdot 30H_2O$)、モレキュラーシーブ 1 3 X ($Na_{86}[(AlO_2)_{86}(SiO_2)_{106}] \cdot xH_2O$) などが挙げられる。好ましくはモレキュラーシーブ 3 A、
30 モレキュラーシーブ 4 A である。該モレキュラーシーブは、使用前に活性化

(焼成)しても、購入品をそのまま用いてもよい。

該「分子篩作用を有する物質」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.001~20倍重量、好ましくは約0.1~5倍重量である。

5 該「不斉誘導触媒」としては、例えば光学活性なジオールおよびチタニウム(IV)アルコキシドの錯体などが挙げられる。

該「光学活性なジオール」としては、例えばアルキルジオール、芳香族ジオールなどが挙げられる。

10 該「アルキルジオール」としては、例えば(+)-または(-)-酒石酸ジメチル、(+)-または(-)-酒石酸ジエチル、(+)-または(-)-酒石酸ジイソプロピルなどの光学活性酒石酸エステル類、(R,R)-または(S,S)-ジフェニルエタン1,2-ジオールなどの光学活性エタンジオール類が挙げられる。

該「芳香族ジオール類」としては、例えば(+)-または(-)-ビナフトールなどの光学活性フェノール類が挙げられる。

15 このうち好ましくは、(+)-または(-)-酒石酸ジエチル、(+)-または(-)-酒石酸ジイソプロピルなどである。

該「光学活性なジオール」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.001~4モル当量、好ましくは約0.06~3.0モル当量である。

20 該「チタニウム(IV)アルコキシド」としては、例えば、チタニウム(IV)イソプロポキシド、チタニウム(IV)エトキシド、チタニウム(IV)メトキシドなどが挙げられる。好ましくはチタニウム(IV)イソプロポキシドである。

該「チタニウム(IV)アルコキシド」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.001~5モル当量、好ましくは約0.03~2モル当量である。

25 酸化反応は、酸化剤を使用して行えばよく、該「酸化剤」としては、例えば過酸化物(例、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等)などが挙げられる。好ましくは、tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドであり、さらに好ましくは、クメンヒドロペルオキシドである。

30 該「酸化剤」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.5~5モル当量、好

ましくは約1.0～2.0モル当量である。

該酸化反応は、好ましくは水の存在下で行われる。

該「水」は、化合物(I)の結晶中、反応試薬(例、光学活性ジオールなど)中、溶媒中に含まれるものであってもよく、あるいは水として添加するものであってもよい。

該「水」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.1～3.0モル当量、好ましくは約0.5～2.5モル当量である。

該酸化反応は、有機溶媒中で行うのが好ましい。

該「有機溶媒」としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸などが挙げられる。好ましくは、トルエン、酢酸エチルである。

該酸化反応においては、必要に応じ、塩基を添加してもよい。

該「塩基」としては、例えば無機塩基、有機塩基、塩基性アミノ酸などが挙げられる。該無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物などが挙げられる。該有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、酢酸ナトリウムなどのアルカリ金属カルボン酸塩類、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類が挙げられる。好ましくは、アミン類であり、具体的にはジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンである。

該「塩基」の使用量は、化合物(I)に対し、約0.1～10モル当量、好

ましくは約0.5～3モル当量である。

本発明の製造法の好ましい例としては、化合物(I)と酸化剤とを、分子篩作用を有する物質、不斉誘導触媒、水、有機溶媒および塩基の存在下に反応させる。

5 該反応の工程としては、例えば、

(1) 化合物(I)および分子篩作用を有する物質に、水、有機溶媒および光学活性なジオールを添加後、チタニウム(IV)アルコキシドを添加し、次いで塩基および過酸化物を添加する方法、

10 (2) 化合物(I)および分子篩作用を有する物質に、水および有機溶媒を添加後、光学活性なジオールを添加、次いでチタニウム(IV)アルコキシドを添加し、その後、塩基および過酸化物を添加する方法、

(3) 有機溶媒に、化合物(I)、光学活性なジオール、分子篩作用を有する物質および水を添加後、チタニウム(IV)アルコキシドを添加し、次いで塩基および過酸化物を添加する方法、

15 (4) 有機溶媒に、化合物(I)分子篩作用を有する物質および水を添加後、光学活性なジオールを添加し、さらにチタニウム(IV)アルコキシドを添加し、次いで塩基および過酸化物を添加する方法、

(5) 化合物(I)、分子篩作用を有する物質、水および有機溶媒に、光学活性なジオールおよびチタニウム(IV)アルコキシドを添加し、次いで塩基および過酸化物を添加する方法などが挙げられる。

20 上記反応において、チタニウム(IV)アルコキシドを添加した後、反応液を加熱しながら攪拌することが好ましい。該加熱温度は、通常、約20～100℃、好ましくは、40～70℃である。該攪拌時間は、通常、約0.1～12時間、好ましくは、約0.5～3時間である。塩基および過酸化物を添加する前に、反応液を約-20～100℃、好ましくは、10℃～50℃まで冷却する。塩基および過酸化物を添加後、約0.5～50時間、好ましくは、約1～24時間攪拌する。

かくして得られた化合物(II)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離してもよい。

30 該「クロマトグラフィー」としては、塩基性基(例、アミノプロピル基等)

で化学修飾されたシリカゲルを用いるクロマトグラフィーが好ましい。具体例としては、D a i s o g e l I R - 6 0 - A P S（商品名、ダイソー株式会社製）、Y F L C ゲル NH₂（アミノ）（商品名、山善株式会社製）などが挙げられる。

5

化合物（II）は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクターピロリ作用等を有し、また毒性は低いため、医薬品として有用である。例えば、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群等）、胃炎、逆流性食道炎、NUD（Non Ulcer Dyspepsia）、胃癌、胃MAL Tリンパ腫等の治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防、麻酔前投与等に有用である。

20 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR）は、内部標準としてテトラメチルシランを用いて日本電子株式会社J M T C 0 4 0 0 / 5 4（400MHz）にて測定し、 δ 値をppmで示した。

25 実施例中の記号は以下の意味を有する。

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

30 br : 幅広い

J : カップリング定数

赤外吸収スペクトル (IR) は、パーキンエルマー社製 P r a g o n 1000 を使用し、KBr 法にて測定した。

鏡像体過剰率 (% e e) は、光学活性カラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

高速液体クロマトグラフィー条件を以下に示す。

高速液体クロマトグラフィー条件 (A) ;

カラム : CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株) 製)

移動層 : ヘキサン / エタノール = 85 / 15

10 流速 : 1.0 ml / min

検出 : UV 285 nm

高速液体クロマトグラフィー条件 (B) ;

カラム : CHIRALCEL OD + CHIRALCEL OD-H
二本直結 (ダイセル化学工業 (株) 製)

15 移動層 : ヘキサン / エタノール = 85 / 15

流速 : 0.75 ml / min

検出 : UV 285 nm

実施例 1

20 (S) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] チオ] - 1 H - ベンズイミダゾール (2.1 g, 6.0 mmol, 水分 105 μ l を含む) およびモレキュラーシーブ 4A (2.1 g) を混合し、水 (120 μ l, 6.6 mmol, 全水分量として 12.5 mmol) およびトルエン (50 ml) を順次添加した。15 分間攪拌した後、(-) - 酒石酸ジエチル (2.6 ml, 15.0 mmol) およびチタニウム (IV) イソプロポキシド (1.8 ml, 6.0 mmol) を順次添加し、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、ジイソプロピル

エチルアミン (1.0 ml, 6.0 mmol) およびクメンヒドロパーオキシド (0.9 ml, 6.0 mmol) を順次添加し、3時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー (条件 (A)) にて分析し、表題化合物 (収率 77%, 鏡像体過剰率 91% ee) を確認した。

5

実施例 2

(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

10 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] チオ] - 1 H - ベンズイミダゾール (2.1 g, 6.0 mmol) およびモレキュラーシーブ 3 A (2.1 g) を混合し、水 (105 μ l, 5.8 mmol) およびトルエン (50 ml) を順次添加し、15 5 分間攪拌した。次に、(+) - 酒石酸ジエチル (2.6 ml, 15.0 mmol) およびチタニウム (IV) イソプロポキシド (1.8 ml, 6.0 mmol) を順次添加し、50℃で1時間攪拌した。この反応液を室温まで放冷し、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 ml, 6.0 mmol) およびクメンヒドロペルオキシド (0.9 ml, 6.0 mmol) を順次添加し、3時間攪拌した。得られた反応液を高速液体クロマトグラフィー (条件 (B))
20 にて分析し、表題化合物 (収率 87%, 鏡像体過剰率 95% ee) を確認した。

実施例 3

(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

25 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] チオ] - 1 H - ベンズイミダゾール (2.1 g, 6.0 mmol) およびモレキュラーシーブ 3 A (0.5 g) を混合し、水 (26 μ l, 1.5 mmol) およびトルエン (50 ml) を順次添加し、15
30

分間攪拌した。次いで、(+)-酒石酸ジエチル (0.65 ml, 3.0 mmol) およびチタニウム (IV) イソプロポキシド (0.45 ml, 1.5 mmol) を順次添加し、50℃で1時間攪拌した。この反応液を室温まで放冷し、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 ml, 6.0 mmol) およびクメンヒドロペルオキシド (0.9 ml, 6.0 mmol) を順次添加し、3時間攪拌した。得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーにて分析し、表題化合物 (収率83%, 鏡像体過剰率96% ee) を確認した。

次いで、かかる反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 ml) を滴下し15分間攪拌した。析出した不溶物をデカンテーションにより除去し、有機層を濃縮乾固した。これをシリカゲル (Daisogel IR-60-APS, ダイソー株式会社製) カラムクロマト精製し、微赤褐色油状物を得た。かかる微赤褐色油状物にジエチルエーテル (5 ml) を加えて混合した。析出した白色結晶を濾過後、乾燥した (1.4 g, 収率64%, 融点142~143℃)。これを高速液体クロマトグラフィー (条件 (B)) にて分析し、鏡像体過剰率97% eeであることを確認した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.25 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.85 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.69 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.31-7.80 (4H, m), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz), 11.5 (1H, br).

IR (neat) ν cm⁻¹: 3069, 1583, 1199, 1165, 743.

20

実施例 4

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール (2.1 g, 6.0 mmol) およびモレキュラーシーブ 3A (2.1 g) を混合し、水 (105 μl, 5.8 mmol) およびトルエン (50 ml) を順次添加し、15分間攪拌した。次いで、(+)-酒石酸ジイソプロピル (2.8 ml, 1

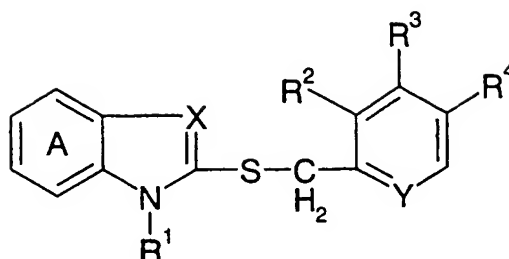
5. 0 mmol) およびチタニウム (IV) イソプロポキシド (1. 8 ml, 6. 0 mmol) を順次添加して 50℃ で 1 時間攪拌した。この反応液を室温まで放冷し、ジイソプロピルエチルアミン (1. 0 ml, 6. 0 mmol) およびクメンヒドロペルオキシド (0. 9 ml, 6. 0 mmol) を添加して 3 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー (条件 (B)) にて分析し、表題化合物 (収率 77%, 鏡像体過剰率 95% ee) を確認した。

産業上の利用可能性

- 10 本発明の製造法によれば、光学活性なスルホキシド誘導体 (例、化合物 (II)) を極めて高い鏡像体過剰率、高収率かつ簡便な方法で、効率よく工業的大量規模で製造することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)



5

〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、
 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはア
 シルオキシ基、
 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ、水素原子、置換基を有していてもよいアル
 キル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していて
 もよいアミノ基、

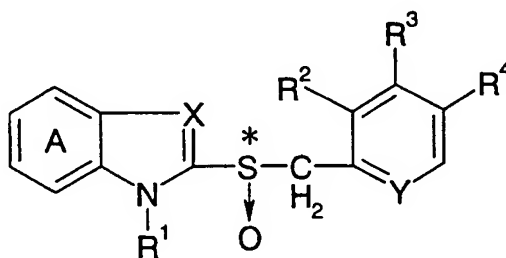
10

Xは窒素原子またはCH、および

Yは窒素原子またはCHを示す〕で表される化合物またはその塩を、分子篩
 作用を有する物質および不斉誘導触媒の存在下、酸化することを特徴とする

15

式 (II)



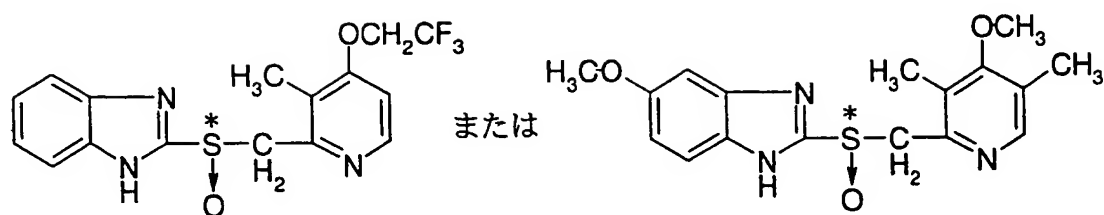
〔式中、各記号は前記と同意義、*は不斉中心を示す〕で表される光学活性
 な化合物またはその塩の製造法。

20

2. Xが窒素原子である請求項1記載の製造法。

3. Yが窒素原子である請求項1記載の製造法。

4. 式 (II) で表される化合物が、式



で表される化合物である請求項 1 記載の製造法。

5. 分子篩作用を有する物質がモレキュラーシーブである請求項1記載の製造法。

6. 不斉誘導触媒が、光学活性なジオールおよびチタニウム（IV）アルコキシドの錯体である請求項1記載の製造法。

7. さらに水の存在下で酸化反応を行うことを特徴とする請求項1記載の製造法。

10 8. さらに塩基の存在下で酸化反応を行うことを特徴とする請求項1記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/02535, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 01 February, 1996 (01.02.96) & SE, 9402510, A & CA, 2193994, A & AU, 9529948, A & EP, 773940, A1 & CN, 1157614, A & HU, 76642, A & BR, 9508292, A & JP, 10-504290, A & ZA, 9505724, A & US, 5948789, A & FI, 9700102, A & NO, 9700153, A	1-8
A	WO, 96/17076, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 06 June, 1996 (06.06.96) & CA, 2203999, A & AU, 9641269, A & EP, 795024, A1 & JP, 10-510705, A & US, 5840552, A	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 November, 2000 (21.11.00)Date of mailing of the international search report
05 December, 2000 (05.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/02535, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 1. 2月. 1996 (01. 02. 96) & SE, 9402510, A & CA, 2193994, A & AU, 9529948, A & EP, 773940, A1 & CN, 1157614, A & HU, 76642, A & BR, 9508292, A & JP, 10-504290, A & ZA, 9505724, A & US, 5948789, A & FI, 9700102, A & NO, 9700153, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 11. 00

国際調査報告の発送日

05.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/17076, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 6. 6月. 1996 (06. 06. 96) & CA, 2203999, A & AU, 9641269, A & EP, 795024, A1 & JP, 10-510705, A & US, 5840552, A	1-8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.